

THESIS

MUNICH

1967

Portiobefunde
bei langzeitiger Behandlung
mit Ovulationshemmern

WOLFGANG BAIER

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0083

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Portiobefunde
bei langzeitiger Behandlung

mit Ovulationshemmern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Wolfgang Baier
aus München

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H.J. Soost

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Bickenbach

Dekan: Prof Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.67

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einführung	4
1) Problemstellung der Untersuchungen	4
2) Die Wirkungsweise der hormonalen Ovulationshemmer	5
3) Ergebnisse aus der Forschung über die krebsfördernde oder krebshemmende Wirkung von Östrogen und Gestagen	9
B. Das morphologische Bild der portio uteri bei Einnahme von verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten	13
1) Zytologisches Bild	13
2) Histologisches Bild	15
C. Das Patientengut und die Methodik der Auswertung	18
D. Ergebnisse bei Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen	21
1) Der zytologische Befund in Beziehung zum Alter der Patientinnen	21
2) Der zytologische Befund in Beziehung zur Dauer der Medikation	21
3) Die Verteilung der zytologischen Befunde bei Anwendung verschiedener Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate	24

	Seite
4) Kolposkopische Befunde	26
5) Histologische Befunde	27
6) Die Erhebungen in Korrelation zur Beobachtungszeit	
a) bezüglich der Länge der Beobachtungszeit	
b) in Bezug auf die Veränderung der zytologischen Befunde unter der Behandlung	
c) in Beziehung zu Unterbrechung der Medikation und Wechsel der Präparate	30
7) Die zytologischen Befunde bei Nulli- und Multiparen	33
E. Beziehung der eigenen Untersuchungsbefunde zu Mitteilungen im Schrifttum über Ergebnisse bei nicht behandelten Patientinnen	35
1) Selektiertes Patientengut	35
2) Nicht selektiertes Patientengut	38
3) Schwangere	39
F. Kasuistik	40
G. Ergebnisse	46
H. Diskussion	48
J. Zusammenfassung	52
K. Literaturnachweis	54

A. Einführung

1) Problemstellung der Untersuchungen

Seitdem bekannt ist, daß das Epithel im Vaginalraum wechsellvoll am Zyklusgeschehen beteiligt ist, hat die Zelldiagnose durch Abstrich und Biopsie eine weitgehende Anwendung in der klinischen Diagnostik. Die artifizielle Zyklussteuerung durch Hormonkombinationen wirft besonders bei gleichbleibender langzeitiger Anwendung die Frage nach dabei möglichen Veränderungen auf. Verfolgenswert erscheinen diese Vorgänge besonders im Hinblick auf die dabei vielseitig diskutierten atypischen Veränderungen, nicht zuletzt auch im Bezug auf die Karzinogenese.

So erscheint es notwendig, durch immer neue klinische Beobachtungen und deren statistische Auswertungen diesen Fragestellungen Rechnung zu tragen. Dieser Absicht sollen auch die vorgelegten eigenen Erhebungen dienen, die durchzuführen mir im Rahmen der Krebsfahrtsuche möglich gemacht wurde.

2) Die Wirkungsweise der hormonalen Ovulationshemmer

Es wird angenommen, daß der Ablauf des zyklischen Geschehens an der weiblichen Keimdrüse dadurch ausgelöst wird, daß hypophysiotrope Substanzen vom Hypothalamus über das sogenannte portale Gefäßsystem zum Hypophysenvorderlappen gelangen. Diese hypophysiotropen Substanzen stimulieren das Freiwerden von FSH und LH im HVL, wodurch es zur Ausreifung des Follikels im Ovar und damit zur Östrogenproduktion kommt. Durch den Anstieg der Östrogenkonzentration im Blut am Ende der ersten Zyklusphase kommt es im Sinne des Reglerprinzips zur Drosselung der FSH-Ausschüttung, während es zu einer Steigerung der LH-Inkretion führt und die Ausscheidung von LTH beginnt.

Das Zusammenwirken der drei genannten Gonadotropine führt die Ovulation herbei (STAEMMLER, 39).

Nach dem Eisprung wird durch das LTH die Progesteronbildung im Gelbkörper unterstützt; die zunehmenden Gelbkörperhormonmengen sollen dann rückläufig über das Zwischenhirn die Sekretion der hypophysiotropen Substanzen verhindern und somit auch die Reifung eines neuen Follikels.

Die Versuche einer temporären Ovulationshemmung durch

Hormone, die auf HABERLANDT (17) zurückgehen, und die dabei gemachten klinischen Beobachtungen u. a. von BICKENBACH (3) und von MASSENBACH (23) führten zu der Ansicht, daß eine früh im Zyklus einsetzende Gabe von Gestagen zu einer Hemmung der Ausscheidung von Gonadotropinen und zur Unterdrückung der Ovulation führt.

In neuerer Zeit konnte nun PINCUS (33) feststellen, daß orale Progesterongaben von täglich mindestens 300 mg vom 5. - 25. Tag erforderlich sind, um die Ovulation zu unterdrücken; dabei konnten Zwischenblutungen und das Risiko einer Leberschädigung nicht vermieden werden. Erst als es gelungen war, synthetische Steroide mit Progesteronwirkung herzustellen - es handelt sich dabei besonders um Präparate, die sich von 19-nor-Testosteron und 17 α -Hydroxy-Progesteron ableiten - konnte bei oraler Applikation und zyklusgerechter Gabe eine Hemmung der Ovulation ohne diese Nebenwirkungen erzielt werden.

Das in den letzten Jahren entwickelte synthetische Gestagen, das mit einem Östrogen kombiniert vom 5. bis zum 24. oder 25. Zyklustag gegeben wird, findet nun zur Ovulationsunterdrückung klinisch seine Anwendung. Neben der Methode, vom 5. Zyklustag eine Östrogen-Gestagen-Kombination zu geben, gibt es noch die Möglichkeit der sogenannten "Zweiphasen"- oder "Sequential"-Methode,

vom 5. bis zum 20. Tag allein durch Östrogen die Ovulation zu unterdrücken, wobei aber spätestens vom 20. Zyklustag ab Gestagen zugesetzt werden muß, damit eine regelrechte Abbruchblutung erfolgen kann.

Die Zusammensetzung der handelsüblichen Präparate zeigt Tabelle 1:

Tabelle 1
(Einphasenmethode)

Name (Hersteller)	Progestagen in mg	Östrogen in mg
Aconcen (Merck)	Chlormadinonacetat 3	EEME 0,1
Anovlar (Schering)	Norethisteronacetat 4	EE 0,05
Enovid (Searle)	Norethinodrel 5	EEME 0,1
Etalontin (Parke Davis)	Norethisteronacetat 2,5	EE 0,05
Lyndiol (Organon)	Lynestrenol 5	EEME 0,15
Lyndiol 2,5 (Organon)	Lynestrenol 2,5	EEME 0,075
Noracylin (Ciba)	Lynestrenol 5	EEME 0,15
Ovulen (Boehringer)	Ethinodioldiacetat 1	EEME 0,1

(Zweiphasenmethode)

Name (Hersteller)	Östrogen der 1. Phase	Östrogen und Gestagen der 2. Phase
Estirona (Lilly)	15 Tab. 0,08 EEME	5 Tabl. 0,08 EEME + 2 Chlormadinonacetat

EE = 17 - Äthinylöstradiol

EEME = 17 - Äthinylöstradiol-3-methyläther

Der genaue Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer ist noch nicht geklärt. Man ist allgemein der Ansicht, daß die Östrogen-Progestagen-Kombinationspräparate den Effekt haben, den vom Zwischenhirn-Hypophysensystem ausgelösten Ovulationsvorgang zu hindern. Die antikonzeptionelle Wirkung der Ovulationshemmer besteht außerdem darin, daß durch sie intermittierende Gabe von Progesteron Veränderungen des Endometriums hervorgerufen werden, die für eine Nidation keine besonders günstigen Verhältnisse zu schaffen scheinen (PINCUS, ROCK et al., 37); dazu kommt noch, daß unter der Medikation das Penetrationsvermögen der Spermien durch eine Erhöhung der Viskosität des Zervixschleimes herabgesetzt wird (HALLER, 18). Eine direkte Wirkung der ovulationshemmenden Medikamente auf das Ovar wird diskutiert (LUNENFELD, 28).

3) Ergebnisse aus der Forschung über die krebsfördernde oder krebshemmende Wirkung von Östrogen und Gestagen

Die Beziehung zwischen Hormonen und Geschwulstentstehung ist seit der Isolierung von Östron aus dem menschlichen Schwangerenharn durch A. BUTENANDT und E. A. DOISY Gegenstand intensiver Forschung.

Die enge chemische Beziehung zwischen der physiologisch wichtigen Gruppe der Steroide und den krebserzeugenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen hat die Frage aufgeworfen, ob die Entstehung von Tumoren aus endogenen oder exogenen Steroiden verursacht sei (COOK, 6).

Bezüglich der kanzerogenen Wirkung östrogenen Stoffe ist die Meinung nicht einheitlich, obwohl die Behandlung mit verschiedenen natürlichen und synthetischen Östrogenen im Tierexperiment keine Förderung des Tumorstwachstums ergab (13, 24). Den unspezifischen Einfluß des Follikelhormons auf die Tumorentstehung bezeichnen DANNENBERG, BUTENANDT und FRIEDRICH-FRESKA (5) als "bedingt" krebsauslösend (Co Faktor). Dieser Einfluß ist viel unspezifischer als der der kanzerogenen Stoffe; er ist darin zu sehen, daß vorhandene Anlagen für bestimmte Geschwulstformen vermehrt zur Ausbildung gebracht werden.

Dabei soll erwähnt sein, daß nach den Untersuchungen von KAISER (23) und BUCHHOLZ (4) als auch von GONTER-MANN und OERTEL (12) die freien und gebundenen Östrogene im Blut von Frauen, die mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt wurden, vermindert waren.

Die Beobachtungen über die Beteiligung der Progesterone an der Geschwulstbildung sind widersprechend. CROMER (7) beobachtete wesentliche Besserungen bei Kranken mit Zervixkarzinom nach Behandlung mit täglich 250 mg Progesteron. Von TOTH (41) wurde im Tierversuch gezeigt, daß bei infantilen Rattenweibchen durch die Behandlung mit einem Lynesterol in Kombination mit kanzerogenen Stoffen die Latenzzeit der Geschwulstbildung im Vergleich zu nur mit kanzerogenen Stoffen behandelten Ratten nicht verkürzt wurde. Lynesterol hatte also keinen Einfluß auf die Beschleunigung oder Verlangsamung der kanzerogenen Prozesse. HUGGINS (21) behauptet im Gegensatz dazu, daß Progesteron die Entstehung und Entwicklung der durch 7,12 Dimethylbenzanthracen induzierten Krebse bei Albinoratten fördert.

Auch über die Bedeutung des Gestagens für die Krebsentstehung in der Schwangerschaft werden sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Einerseits fand EPPERSON (8) in

der Schwangerschaft carcinoma in situ vermehrt, andererseits glaubten SLATE und MERITT (37) nur einen geringen Einfluß der Schwangerschaft auf Dysplasie und carcinoma in situ feststellen zu können. HAMPERL, KAUFMANN und OBER (20) fanden bei 463 schwangeren Frauen in 2,37 % der Fälle ein carcinoma in situ bzw. ein Karzinom an der Portio.

KAISER (22) beschreibt eine starke Reduzierung der Mitosenzahl nach der Gabe von Nortestosteronverbindungen: "Die frühzeitige Beendigung der Proliferation durch das Progestagen bewirkt, daß die typische Mitosearmut des sekretorischen Endometriums und der Decidua schon in der 2. Zykluswoche vorhanden ist." Diese Tatsache würde Berichte von KELLEY und BAKER (26) verständlich machen, die eine erfolgreiche Behandlung einiger Patientinnen mit Endometriumkarzinom durch Progestagene beobachtet haben. Die Behandlung wurde mit wöchentlichen Dosen von 150 - 1000 mg über Monate durchgeführt. Von 21 Patientinnen zeigten 6 eine über 9 Monate anhaltende Remission.

Über den Einfluß von Steroidkombinationen auf das Gewebe der Mamma berichtet KAISER (22): "An der Mamma reduzieren Progestagen- und Östrogenkombinationen ebenfalls den Zellumsatz. Alle natürlichen oder exogen induzierten Progestagenphasen sind Zeiten einer Prolife-

rationsarmut an den Erfolgsorganen, auch wenn gleichzeitig Östrogene einwirken."

PINCUS und GARCIA (35) führten bei 1000 Patientinnen, die Enovid einnahmen, Biopsien des Endometriums durch; in einigen Fällen der Behandlung von Endometriose wurde zwei Jahre lang und bis zu 80 mg pro die Enovid gegeben. Es fand sich histologisch keine einzige maligne Veränderung während und nach der Medikation.

PINCUS (34) fand eine objektive Remission in einigen fortgeschrittenen Stadien von Brustkrebs bei Frauen, die mit Norethynodrel und Norethinodron behandelt wurden. Er führt es darauf zurück, daß möglicherweise das regelmäßig sich wiederholende hormonale Milieu, das durch die zyklische Gabe von Östrogen-Gestagenkombinationen hervorgerufen wird, die Schwankungen in der Stimulation des Wachstums des Epithels verringert und daß dadurch die Wahrscheinlichkeit eines abnormen Wachstums herabgesetzt wird.

**B. Das morphologische Bild der portio uteri bei Einnahme von
verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten**
=====

1) Zytologisches Bild

Das Zellbild der Portio im zytologischen Abstrich von Patientinnen, die unter einer hormonalen ovulationshemmenden Medikation stehen, ist im allgemeinen dem Bild während der CLH-Phase des Zyklus ähnlich. Es finden sich dabei vorwiegend Intermediärzellen mit den typischen bläschenförmigen Kernen und einer deutlichen Faltenbildung der Zellränder; die Zellen sind dabei oft in Haufen angeordnet. Diese Zellbefunde lassen sich zweifellos auf die Wirkung des Gestagens zurückführen.

An Hand der Vielzahl zytologischer Präparate läßt sich der Eindruck gewinnen, daß durch das verschiedene Verhältnis von Östrogen und Gestagen in den handelsüblichen Präparaten ein gewisser Unterschied im Proliferationsgrad des Portioepithels vorhanden ist. Bei Ovulationshemmern mit einem hohen Progesteronanteil wird die Proliferation des Portioepithels mehr unterdrückt als bei solchen Medikamenten, bei denen der Anteil von Progesteron auf ein Minimum beschränkt und der Östrogenanteil erhöht ist. In einzelnen Fällen kann man aber

ähnliche Zellbilder antreffen, obwohl mit verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten behandelt wurde. Im allgemeinen wird es also nicht möglich sein, durch spezifische Unterschiede auf einen bestimmten Ovulationshemmer Rückschlüsse ziehen zu können.

Im Zellbild der mit 4 mg Norethisteronacetat und 0,05 mg 17 Äthinylöstradiol (Anovlar) pro die behandelten Patientinnen steht die gestagene Wirkung mehr im Vordergrund (Bild 1). Es finden sich im ganzen zytologischen Präparat unter den Intermediärzellen nur vereinzelt Superfizialzellen und keine Parabasalzellen. Bei einer Patientin, die seit 2 Zyklen unter dieser Medikation stand, wurde ein Zellabstrich gefunden, der viele kleine Intermediärzellen mit vergrößerten Kernen, einige Parabasalzellen und Superfizialzellen aufwies; dieser Proliferationsgrad würde einem postmenopausalen Mischbild entsprechen. Das Auftreten von atrophischen Zellbildern wurde nicht beobachtet.

Bei Patientinnen, die mit 1 mg Ethinodioldiacetat und 0,1 mg 17-Äthinylöstradiol 3-methyläther (Ovulen) behandelt wurden, kommt die Östrogenkomponente im Zellbild mehr zum Ausdruck (Bild 2). Es zeigen sich vermehrt Superfizialzellen als Ausdruck einer erhöhten Proliferation unter dem Einfluß von Follikelhormon.

2) Histologisches Bild

Wenn man den Aufbau des Vaginalepithels bei einer geschlechtsreifen Frau mit dem Aufbau eines Epithels bei einer Frau, die unter dem Einfluß von Ovulationshemmern stand, vergleicht, so erkennt man in der Höhe des Epithels kaum einen Unterschied (Bilder 3 und 4). Es zeigen lediglich die Zellen des Epithels nach Gaben von Ovulationshemmern bis in die obersten Schichten hinein bläschenförmige Kerne als Ausdruck der fehlenden Ausreifung infolge der im Vordergrund stehenden Wirkung des Progesterons; auch das stratum germinativum ist im Vergleich zur tiefen Epithelschicht bei nicht behandelten Patientinnen etwas verbreitert.

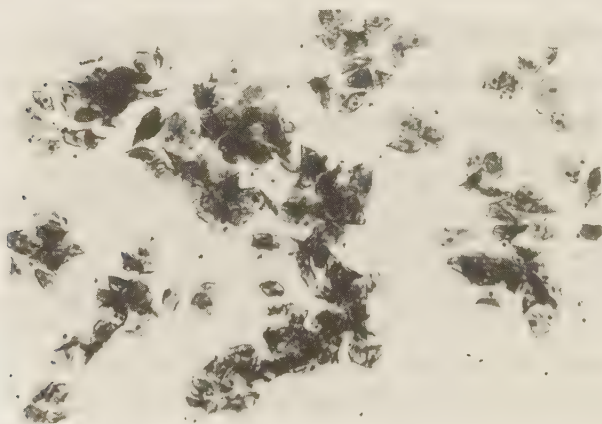


Bild 1: Zellbild der portio uteri unter Anovlarbehandlung. In Haufen angeordnete Intermediärzellen.

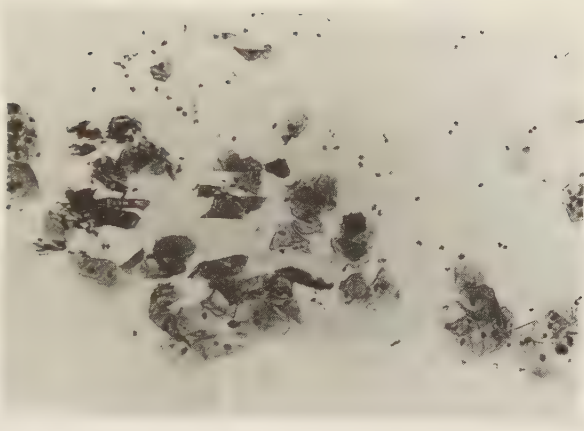


Bild 2: Zellbild der portio uteri unter Ovulenbehandlung. Vermehrt Superfizialzellen.

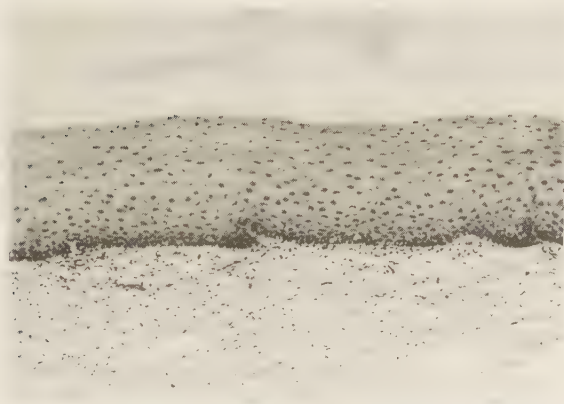


Bild 3: Probeexzision aus einem intakten Portioepithel

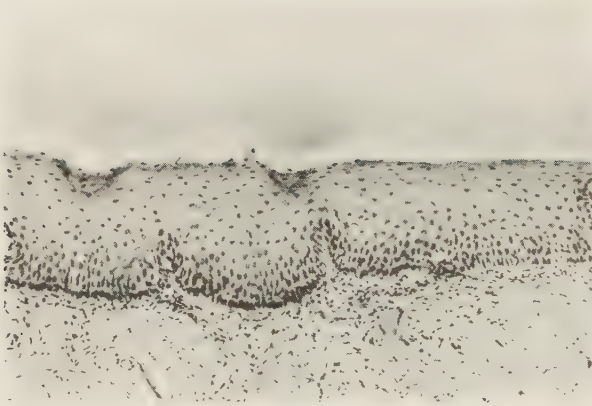


Bild 4: Probeexzision aus dem intakten Portioepithel einer Frau, die unter dem Einfluß eines Ovulationshemmers stand. Große blasige Kerne, stratum germinativum verbreitert.

C. Das Patientengut und die Methodik der Auswertung

=====

Es wurden Untersuchungen bei 1031 Patientinnen durchgeführt. Alle Patientinnen nahmen Ovulationshemmer ein und standen zwischen einem Monat und 6 Jahren unter ärztlicher Kontrolle; dabei schwankte die Dauer der Medikation zwischen einem und 65 Zyklen. Von jeder Patientin wurde unter der Behandlung mit Ovulationshemmern wenigstens ein Abstrich, im Höchstfall alle 6 Monate ein Kontrollabstrich von der portio uteri genommen. Bei vielen Patientinnen lag ein Abstrich vor der Behandlung oder nach Absetzen der Medikation vor. Die behandelnden Ärzte wurden gebeten, auch bei Patientinnen, die bei der SpekulumEinstellung oder der Kolposkopie keine Veränderungen am Portioepithel zeigten, Abstriche zu nehmen, so daß das zytologische Material nicht vorselektiert war. Die kolposkopischen Befunde bzw. die Befunde vor, während oder nach der Behandlung, die bei der SpekulumEinstellung erhoben wurden, gaben, soweit sie vorhanden waren, eine Ergänzung des zytologischen Befundes. Alle verdächtigen Ergebnisse der zytologischen Untersuchung mit Ausnahme von zwei suspekten Befunden wurden histologisch geklärt. Daß die histologische Klärung bei zwei suspekten Befunden fehlt, lag daran, daß sich manche Patientinnen dem behandelnden Arzt entzogen.

Neben den klinischen Befunden wurden mit einem Fragebogen

noch folgende Angaben eingeholt:

- a) Alter der Patientin
- b) Geburtenzahl der Patientin
- c) gynäkologische Erkrankungen, soweit sie im Zusammenhang mit Veränderungen am Portioepithel stehen konnten
- d) Dauer der Medikation
- e) eventueller Wechsel des Präparates und etwaige Unterbrechungen der Medikation

Die Fragen wurden an den behandelnden Arzt selbst gestellt und von ihm beantwortet. Die Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen, kamen entweder in die Ambulanz der 1. Universitäts-Frauenklinik in München oder in die Praxis von Gynäkologen, die mit dem zytologischen Labor der 1. Universitäts-Frauenklinik in Verbindung stehen. Die gewonnenen Portioabstriche stammten so zu einem Viertel aus der hiesigen Klinik und zu drei Viertel von 30 Gynäkologen aus München und dem ganzen bayerischen Raum.

Die eingegangenen Präparate wurden nach der von Papanikolaou angegebenen Methode gefärbt; ihre Beurteilung erfolgte nach der Graduierung von Papanikolaou. Das zytologische Material wurde von den medizinisch-technischen Assistentinnen des zytologischen Labors ausgewertet; die Diagnose zweifelhafter Fälle wurde grundsätzlich von den

Assistenten bzw. durch den Leiter des Labors, Herrn Priv.-Doz. Dr. SOOST, gestellt. Alle Angaben wurden zur besseren Auswertung auf Lochkarten übertragen.

Die statistischen Ergebnisse des zytologischen Materials von nicht mit Ovulationshemmern behandelten Patientinnen, die zum Vergleich zu den Ergebnissen der behandelten Patientinnen herangezogen wurden, stammen aus dem hiesigen Labor oder wurden von den auswärtigen Autoren angegeben, die jeweils zitiert werden.

D. Ergebnisse bei Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen
=====

1) Der zytologische Befund in Beziehung zum Alter der Patientinnen

Die Behandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten wurde bei allen 1031 Patientinnen während der Geschlechtsreife bzw. im Präklimakterium durchgeführt. Dabei war die häufigste Indikation zur Ovulationshemmung die Geburtenregelung, die 56 % aller Indikationsstellungen ausmachte. Funktionelle Blutungsstörungen (20 %), Endometriose (6 %), Dysmenorrhoe (5 %), funktionelle Sterilität (3,3 %) und andere Erkrankungen, wie z. B. Adnexitis, Cystovar sowie postoperative Ruhigstellung des Ovars, waren die übrigen Ursachen der Behandlung mit Ovulationshemmern. Durch die hauptsächliche Anwendung dieser Hormonpräparate zur Konzeptionsverhütung lag das durchschnittliche Alter der behandelten Patientinnen im 30. Lebensjahr (Tabelle 2).

2) Der zytologische Befund in Beziehung zur Dauer der Medikation

Die Dauer der Medikation wird in Zyklen angegeben, wobei die Patientinnen vom 5. bis zum 25. Tag die Tablet-

Tabelle 2

Die Verteilung der zytologischen Befunde (nach der Standardgraduierung von Papanikolaou) auf das Alter der Patientinnen. Das Alter aller Frauen mit zweifelhaften und positiven Befunden lag zwischen 24 und 38 Jahren. Die Zahlen in den Klammern der folgenden Tabellen geben die zweifelhaften Befunde an, die unter der Medikation bei den Kontrolluntersuchungen wieder unverdächtig wurden.

Alter	Zytologischer Befund			Histologischer Befund: Einfach atyp. Epithel (keine Zytologie vor Konisation)
	Pap. I, II	Pap. III	Pap. IV, V	
bis 30 J.	515	5 (3)	1	1
30 - 40 J.	356	1 (1)	5	1
40 - 50 J.	146	- (1)	-	-
Gesamt	1017	6 (5)	6	2

ten einnahmen. In vielen Fällen erstreckte sich die Behandlung mit Ovulationshemmern über mehr Zyklen als in der folgenden Tabelle angegeben wird, da die Abstrichuntersuchung nach wenigen Zyklen schon vorgenommen wurde und im weiteren Verlauf der Behandlung keine Kontrolle mehr stattfand. Die in der Tabelle angegebe-

Tabelle 3

Häufigkeit der zytologischen Befunde
bei verschiedener Dauer der Medikation

Zahl der Hemmzyklen	Zytologischer Befund			Histologischer Befund: Einfach atyp. Epithel (keine Zytologie vor Konisation)
	Pap. I,II	Pap. III	Pap. IV,V	
bis 2	122	2	1	-
3 - 4	141	-	-	-
5 - 6	173	1 (1)	1	1
7 - 9	168	1 (1)	-	-
10 - 13	160	(1)	1	-
14 - 20	130	2 (2)	2	-
21 - 26	72	-	1	-
27 - 39	41	-	-	1
40 - 52	8	-	-	-
53 - 65	2	-	-	-
Gesamt	1017	6 (5)	6	2

ne Zahl der Zyklen ist gleich der Dauer der Medikation bis zur letzten Smearentnahme. So erklärt es sich, daß bei 125 Frauen nur eine Behandlung über ein bis zwei

Zyklen angegeben wird; bei der Vielzahl dieser Patientinnen aber war tatsächlich nur eine kurzzeitige Therapie notwendig.

Die Gesamtzahl der Zyklen, in denen die Frauen Ovulationshemmer einnahmen, betrug 9771. Die durchschnittliche Dauer der Behandlung lag dabei zwischen 9 und 10 Zyklen.

3) Die Verteilung der zytologischen Befunde bei Anwendung verschiedener Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate

Zur Ovulationshemmung wurden alle handelsüblichen Östrogen-Gestagen-Kombinationen verwandt. Einem Teil der Patientinnen wurde an der hiesigen Klinik Versuchspräparate verordnet, die sich aber nur in der Höhe der Dosis von den übrigen unterschieden. Im Laufe der Behandlung wurde manchmal das Präparat gewechselt aus Gründen der schlechten Verträglichkeit oder beim Auftreten von Nebenwirkungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Die Patientinnen, die zwei verschiedene Präparate eingenommen haben, erscheinen in Tabelle 4 unter dem Präparat, das sie am längsten eingenommen haben. Bei mehrmaligem Wechsel stehen sie unter der Rubrik

"verschiedene Präparate", unter die auch die Versuchs-
präparate gerechnet wurden.

Tabelle 4

Häufigkeit der zytologischen Befunde
bei verschiedenen Kombinationspräparaten

Name des Präparates (Hersteller)	Zytologischer Befund			Histologischer Befund: Einfach atyp. Epithel (keine Zytologie vor Konisation)
	Pap. I, II	Pap. III	Pap. IV, V	
Anovlar (Schering)	535	1 (3)	3	
Ovulen (Boehringer)	97	1	1	
Aconcen (Merck)	85	1	-	-
Estirona (Lilly)	57	-	-	-
Etalontin (Parke Davis)	54	1	1	1
Lyndiol (Organon)	47	2	1	1
Enovid (Searle)	43	-	-	-
Noracyclin (Ciba)	17	(1)	-	-
verschiedene Präparate	82	(1)	-	-
	1017	6 (5)	6	2

4) Kolposkopische Befunde

Befunde mit dem Kolposkop bzw. mit der SpekulumEinstellung wurden bei 627 Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen, erhoben. Es lagen vor der Behandlung nur 108 Befunde vor, während bei allen 627 Patientinnen während der Behandlung eine ein- oder mehrmalige Beurteilung der Portio vorliegt. Nach der Medikation wurde nur in ganz wenigen Fällen ein Befund erhoben, da die meisten Patientinnen bis zum Ende der Beobachtungszeit unter dem Einfluß des Ovulationshemmers standen.

Von 627 Portiobefunden waren unter der Behandlung 226 o. B., 393 zeigten unverdächtige Ektopien oder Umwandlungszonen. Während der Behandlung fand sich in 9 Fällen eine kontaktblutende Portioerosion, eine Leukoplakie wurde 4mal, Felderung und Grund mit Gefäßatypien 3mal beobachtet.

19 Portioektopien, die teilweise schon vor der Behandlung bestanden, heilten unter der Medikation ab; auf 10 glatten Portiooberflächen entwickelte sich eine Ektopie. Ein kolposkopisch atypisches Epithel wurde unter der Medikation unverdächtig, und eine Leukoplakie veränderte sich zu einer Umwandlungszone. Doch wurden zwei Ektopien unter der Einnahme von Ovulationshemmern suspekt.

Bei den untersuchten Patientinnen, die im Durchschnitt

31 Jahre alt waren, ergaben sich also 2,8 % atypische Befunde. FOCKEN (10) berichtet von 12000 Frauen im durchschnittlichen Alter von 33 Jahren, die er kolposkopisch untersuchte; er fand bei den Patientinnen im Alter von unter 20 bis 35 Jahren 783 Epithelatypien; das sind von der Gesamtzahl der Untersuchten in diesem Lebensabschnitt ungefähr 25 %. Die Befunde von den Patientinnen, die mit Ovulationshemmern behandelt wurden, sind meistens durch die SpekulumEinstellung erhoben worden, so daß ein unmittelbarer Vergleich mit den Ergebnissen von FOCKEN nicht möglich ist.

5) Histologische Befunde

Es wurden bei 44 Frauen histologische Untersuchungen am Portioepithel bzw. am Endometrium durchgeführt. Die histologischen Schnitte vom Endometrium zeigten in keinem Fall atypische Veränderungen.

In 13 Fällen wurde vor der Einnahme von Ovulationshemmern eine Konisation der Portio entweder zur Beseitigung einer therapieresistenten Portioerosion oder zur Abklärung eines atypischen kolposkopischen Befundes durchgeführt. Es fand sich 8mal eine glanduläre Portioerosion, die 4mal von einer Entzündung begleitet und in

einem Fall flach ulceriert war, 2mal eine Leukoplakie, einmal eine mäßige Verdickung des Plattenepithels mit ausgeprägter Parakeratose der oberen Epithelschicht und 2mal eine glanduläre Portioerosion mit einfach atypischem Plattenepithel. Die konisierten Portiones verhielten sich dann unter der Medikation mit Ovulationshemmern kolposkopisch und zytologisch unverdächtig; in einem Fall trat jedoch ein Jahr nach einer Anovlarbehandlung über 4 Zyklen eine Leukoplakie auf, die histologisch nicht mehr geklärt wurde, zytologisch aber unverdächtig war.

Die 24 histologischen Präparate, die durch eine Konisation unter der ovulationshemmenden Therapie gewonnen wurden, ergaben 2mal ein normales intaktes Portioepithel, 3mal eine glanduläre Erosion mit Epidermisierungserscheinungen, 5mal eine glanduläre oder papilläre Erosion und 2mal eine Leukoplakie mit entzündlichen Veränderungen. Die Leukoplakien wurden nach 13 Zyklen und 26 Zyklen der Behandlung mit Ovulationshemmern gefunden. Der zytologische Befund war 2mal unverdächtig und einmal zweifelhaft.

In einem histologischen Präparat fand sich nach 3jähriger Etalontinbehandlung eine atypische Leukoplakie, in 8 Präparaten wurde ein einfach atypisches Plattenepithel, in 2 ein einfach bis gesteigert atypisches Epi-

thel (carcinoma in situ) und in einem ein Collumkarzinom gefunden. Die zytologischen Untersuchungen waren bei den einfach atypischen Epithelien alle vor der Konisation zweifelhaft oder positiv; in zwei Fällen lag vor der Konisation kein zytologischer Befund vor. Auch bei den beiden carcinomata in situ und dem Collumkarzinom gaben die positiven zytologischen Befunde den Anlaß zur Konisation.

Tabelle 5

Die atypischen histologischen Befunde von Frauen,
die Ovulationshemmer einnahmen

Hemmzyklen	Dysplasie bzw. einfach atyp. Epith.	Gesteigert atyp. Epithel (Ca. in situ)	Collum Ca.
nach 2 Z.	2	1	
nach 4 Z.	1	-	-
nach 13 Z.	1	1	-
nach 20 Z.	2	-	1
nach 26 Z.	2	-	-
nach 30 Z.	1	-	-
Gesamt	9	2	1

Der kolposkopische Befund lag in 4 Fällen nicht vor;

in 3 Fällen gab er Atypien an, und in 5 Fällen wurde keine verdächtige Veränderung gesehen, obwohl ein Fall davon histologisch als carcinoma in situ geklärt wurde.

- 6) Die Erhebungen in Korrelation zur Beobachtungszeit
- bezüglich der Länge der Beobachtungszeit
 - in Bezug auf die Veränderung der zytologischen Befunde unter der Behandlung
 - in Beziehung zu Unterbrechung der Medikation und Wechsel der Präparate

a)

Tabelle 6

Überblick über die Zeitspanne, in der die Patientinnen von Beginn der Behandlung bis zur letzten Smear-entnahme unter Kontrolle standen. Dazu die Verteilung der zytologischen Befunde

Zeit	Zytologischer Befund			Histologischer Befund: Einfach atyp. Epithel (keine Zytologie vor Konisation)
	Pap. I, II	Pap. III	Pap. IV, V	
bis zu 6 Monaten	363	2	1	-
1/2 - 1 J.	273	2 (2)	2	1
1 - 2 J.	247	1 (3)	2	-
2 - 3 J.	75	1	1	1
3 - 4 J.	14	-	-	-
4 - 6 J.	3	-	-	-
nicht genau bekannt	42	-	-	-
Gesamt	1017	6 (5)	6	2

- b) Insgesamt wurden von den 1031 Patientinnen 1385 Portioabstriche genommen. Davon wurden 104 Smears vor der Medikation mit Ovulationshemmern, 150 zur Kontrolle unter der Behandlung und 98 nach der Behandlung gemacht, und zwar als Zweit- und Drittabstriche.

Die zytologischen Kontrollbefunde während der Beobachtungszeit veränderten sich in den meisten Fällen nicht. Es sind jedoch außer den zytologischen Befunden, die unter der Medikation zweifelhaft und positiv wurden und auch blieben, noch in 21 Fällen vor oder während der Behandlung im zytologischen Material Zellen gefunden worden, die von der Norm abweichende Merkmale hatten und weder als gutartig noch als atypisch bezeichnet werden konnten. Alle Fälle wurden letztlich bei den zytologischen Kontrolluntersuchungen unverdächtig.

Von diesen 21 Abstrichen zeigten die 4, die vor der Behandlung genommen wurden, Dyskariosen und wurden mit "zweifelhaft" diagnostiziert. In einem Fall bei starker Kernvergrößerung der Zellen wurden gleichzeitig entzündliche Veränderungen an den Zellen durch eine Trichomonadeninfektion festgestellt. Nach einer Clont-Behandlung und einer darauf folgenden 2monatigen ovulationshemmenden Medikation war der zytologische Befund unverdächtig. Auch in den 3 an-

deren Fällen wurde der zweifelhafte Befund nach bis zu 6monatiger Ovulationshemmung nicht bestätigt. 4mal war vor der Medikation ein negativer zytologischer Befund erhoben worden; bei der Kontrolle unter der Behandlung wurden dann vereinzelte Dyskariosen gefunden, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit den entzündlichen Veränderungen einer vorhandenen Bakterienmischflora bzw. einer Trichomonadeninfektion standen, da nach Abklingen der Entzündung der zytologische Befund wieder negativ wurde. Auch in den anderen Fällen, in denen unter der Behandlung mit verschiedenen ovulationshemmenden Präparaten zweifelhafte Zellkerne im Portioabstrich gefunden wurden, war eine Kolpitis oder Cervicitis vorhanden; die Kontrolluntersuchungen wurden letztlich alle wieder unverdächtig.

- c) Von manchen Ärzten wurde veranlaßt, daß die Frauen, die über Jahre Ovulationshemmer einnahmen, das Medikament in regelmäßigen Abständen absetzten und eine Spontanblutung oder mehrere Normalzyklen abwarteten, bis sie wieder mit der Medikation neu einsetzten. Die Dauer der durchgehenden Behandlung war dabei sehr unterschiedlich, sie schwankte zwischen 9 Monaten und 2 Jahren. Einige Ärzte verließen sich aber ganz auf die kolposkopischen und zytologischen Kon-

trolluntersuchungen und gaben bis zu 4 Jahren durchgehend die Hormonpräparate.

Im ganzen unterbrachen 125 Frauen mit Wissen des Arztes die Behandlung, 61 davon länger als 3 Monate. 2 Frauen konzipierten nach Absetzen des Medikamentes und brachten nach einer normalen Schwangerschaft gesunde Kinder zur Welt. Anschließend nahmen sie zur Konzeptionsverhütung wieder Ovulationshemmer ein.

Viele Frauen wechselten einmal oder mehrmals unter der Behandlung das Präparat. Über den Grund des Wechsels wurden keine Nachforschungen angestellt. In einigen Fällen, besonders bei den Frauen, die mit Versuchspräparaten behandelt wurden, änderte der Arzt die Dosis des Medikaments.

Es konnte bei diesen Untersuchungen kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Veränderungen des zytologischen Befundes einerseits und Unterbrechung der Medikation, Wechsel des Präparates und Änderung der Dosis andererseits festgestellt werden.

7) Die zytologischen Befunde bei Nulli- und Multiparen

Von den untersuchten Frauen hatten 23 % noch keine Kin-

der, 53 % sind ein- oder zweimal, 24 % dreimal bis im
Höchstfall neunmal schwanger gewesen.

Tabelle 7

Verteilung der atypischen Befunde
bei Nulli- und Multiparen

Zahl der Schwanger- schaften	Zytologischer Befund			Histologischer Befund: Einfach atyp. Epithel (keine Zytologie vor Konisation)
	Pap. I, II	Pap. III	Pap. IV, V	
keine	236	1	-	-
1 oder 2	536	5	5	1
3 bis 9	245	-	1	-

E. Beziehung der eigenen Untersuchungsbefunde zu Mitteilungen im Schrifttum über Ergebnisse bei nicht behandelten Patientinnen

1) Selektiertes Patientengut

An der 1. Universitäts-Frauenklinik München wurde unter Leitung von Priv.-Dozent Dr. SOOST eine Statistik von OVADYA (32) über die Häufigkeit zweifelhafter und positiver zytologischer Befunde aufgestellt. Das zytologische Material von 32 046 Patientinnen, die in die 1. Universitäts-Frauenklinik und in die Praxis verschiedener Gynäkologen kamen, ergab in 1,6 % der Fälle zweifelhafte und in 1,3 % der Fälle positive Befunde.

Tabelle 8

Suspekte und positive Befunde nichtbehandelter Patientinnen und Befunde der mit Ovulationshemmern behandelten Patientinnen. Die Zahlen in Klammern schließen die Fälle ein, die ohne vorherige zytologische Untersuchung histologisch geklärt wurden. (Alle Befunde der zytologischen Präparate dieser Tabelle stammen aus dem gleichen Labor)

	Zahl der Patientinnen	Pap. III - V	% Anteil
Patientinnen mit Ov.	1 031	12 (14)	1,16 (1,36)
Kontrollgruppe	32 046	927	2,9

KERN, RISSMANN und HUND (27) stellten die zytologischen Befunde von 13 674 Patientinnen zusammen und fanden in 1,1 % der Fälle suspekte und in 4,0 % der Fälle positive Befunde. Die Autoren haben u. a. eine Altersverteilung der Patientinnen angegeben. Damit wäre ein Vergleich mit den Frauen gegeben, die Ovulationshemmer einnahmen, da die suspekten und positiven Befunde von Frauen über 50 Jahren weggelassen werden können. Allerdings ist dieser Vergleich auch nur bedingt möglich und vergleichend statistisch, z. B. mit dem χ^2 -Test, nicht verwertbar, da es sich im Fall der Kontrollpatientinnen, die nicht Ovulationshemmer eingenommen haben, um ein vorselektiertes Patientengut mit einem sehr hohen Prozentsatz positiver Befunde handelt, während von den Patientinnen unter der ovulationshemmenden Medikation routinemäßig Abstriche gemacht wurden (Tabelle 9).

Weitere Statistiken über die zytologischen Befunde an der Portio gaben:

- a) KAISER, BOUSER, INGRAHAM und HILBERG (25) berichteten über zytologische Untersuchungen von 608 200 Patientinnen. Die Ergebnisse waren in 3 % der Fälle atypisch, in 0,7 % suspekt und in 0,2 % positiv.
- b) ZINSER (42) gab an, daß bei 500 220 zytologisch untersuchten Fällen 2 % einen positiven Befund ergaben. 75 aller histologisch belegten Oberflächenkarzinome fanden sich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr.

Tabelle 9

Befunde der als Kontrollpatienten bezeichneten Patientinnen von KERN et al. und die mit Ovulationshemmern behandelten Patientinnen in der Altersverteilung

O = Pat. m. Ov. K = Kontrollpat.		Zytologischer Befund	
		negativ	suspekt und positiv und einfach atyp. Epithel (ohne Zytologie)
O	bis 30 Jahre	515	7 (0,68 %)
K		2 445	55 (0,60 %)
O	30 - 40 Jahre	356	7 (0,68 %)
K		3 340	198 (2,08 %)
O	40 - 50 Jahre	146	- -
K		3 263	196 (2,06 %)
O	Gesamt	1 017	14 (1,35 %)
K		9 048	449 (4,74 %)

- c) SOULE und DAHLIN (38) entdeckten bei 90 257 Erstuntersuchungen und 14 440 Wiederholungssmears in 0,94 % der Fälle carcinomata in situ.
- d) Nach MESTWERDT, MAJEWSKI und BENTELE (31) fand sich bei 27 422 Patientinnen in 2,4 % der Fälle ein positiver zytologischer Befund, wovon sich allerdings ein Viertel histologisch als falsch positiv herausstellte.

- e) GRANT (14) deckte durch eine zytologische Untersuchung bei 3 366 Frauen, die eine gynäkologische Klinik aufsuchten, in 28 Fällen ein carcinoma in situ auf; das entspricht einem Prozentsatz von 0,83. Alle Frauen mit Oberflächenkarzinom waren unter 45 Jahre alt.
- f) ARBOLÉ (1) gab an, daß er bei 2 820 Frauen durch den Portioabstrich in 1,1 % der Fälle klinisch noch nicht auffällige Karzinome des Portioepithels entdeckte.

2) Nicht selektiertes Patientengut

Es wurden von ERICKSON, EVERETT, GRAVES, KAISER, MALMGREN, RUBE, SCHREIER, CUTLER, SPRUNT (9) zytologische Routineuntersuchungen angestellt, die die durchschnittliche Verteilung der zytologischen Befunde auf eine Bevölkerungsgruppe feststellen sollten. Von 200 000 Frauen aus dem Einflußgebiet des Cancer-Institute der Universität Tennessee wurden 108 000 erfaßt und routinemäßig untersucht. Durch die Vorsorge- und Kontrollsmears entdeckte man 0,7 % unbekannte Oberflächenkarzinome bzw. Karzinome mit bereits invasivem Wachstum. Auch SEDLIS (36) kontrollierte routinemäßig alle Frauen, die in ein amerikanisches Kreiskrankenhaus kamen. Er untersuchte 27 226 Frauen im durchschnittlichen Alter von 32,2 Jahren und fand 4,8 % atypische, 0,8 % suspekte und

0,2 % positive Befunde; davon wurden 0,68 % histologisch als Karzinome geklärt.

3) Schwangere

Die Häufigkeit der in der Schwangerschaft auftretenden kanzerogenen Veränderungen an der Portio gab MAJEWSKI (28) bei 6 508 Geburten mit 0,14 % an.

FOCKEN (10) berichtete von seinen Untersuchungen bei Schwangeren, die das gleiche Durchschnittsalter wie die mit Ovulationshemmern behandelten Patienten hatten: kolposkopisch zeigten sich in 25 - 30 % der Fälle Atypien, von denen 10 - 12 % histologisch als kanzerogene Veränderungen sich erwiesen. Das entspricht einem Anteil von 3 % am gesamten Patientengut.

Bei SEDLIS (36) ergab eine routinemäßige zytologische Untersuchung von 9 536 Schwangeren 5,3 % atypische Befunde gegenüber 5,8 % außerhalb der Schwangerschaft. In 0,25 % wurde histologisch ein carcinoma in situ oder ein bereits invasives Collumkarzinom festgestellt.

F. Kasuistik

=====

Zu den zytologisch zweifelhaften und positiven Fällen gehören folgende Angaben:

- Fall 1: L. S., 35 Jahre, zwei Schwangerschaften. Es fand sich nach 15 Hemmzyklen mit Lyndiol ein zytologischer Befund Pap. V. Die histologische Klärung ergab ein Plattenepithelkarzinom.
- Fall 2: E. M., 38 Jahre, 4 Geburten, eine Fehlgeburt, wurde über 2 Zyklen Anovlar gegeben. Vor der Behandlung war ein kontaktblutendes Ektropium vorhanden. Der zytologische Befund war einige Tage vor der Medikation unverdächtig. Nach zwei Hemmzyklen zeigte die Kolposkopie eine Umwandlungszone mit Korkziehergefäßen und Felderung; der zytologische Befund war positiv. Bei der histologischen Klärung fand sich ein carcinoma in situ.
- Fall 3: E. G., 32 Jahre, eine Schwangerschaft, wurde wegen ovarieller Insuffizienz mehrfach abradiert und mit Anovlar über 10 Zyklen behandelt. Die Kolposkopie unter der Medikation ergab eine typische Umwandlungszone. Der zytologische Befund war zunächst zweifelhaft, wurde aber nach einem weiteren Hemmzyklus positiv. Eine frühere histologische Untersuchung der Uterusschleimhaut ergab ein unverdächtiges Basalisadenom, durch Ko-

nisation nach der Behandlung fand man ein carcinoma in situ.

- Fall 4: I. B., 31 Jahre, eine Schwangerschaft, nahm 26 Zyklen Anovlar. Bei der SpekulumEinstellung zeigte sich kein verdächtiger Befund. Nach 26 Hemmzyklen ergab die zytologische Kontrolle Pap. IV. Das Portioepithel war im histologischen Präparat einfach atypisch.
- Fall 5: E. S., 26 Jahre, nahm nach zwei Schwangerschaften über 8 Zyklen Ovulen. Es bestand einige Tage vor der Behandlung eine kolposkopisch unverdächtige Umwandlungszone, die bei der zytologischen Untersuchung einen negativen Befund ergab. Nach 8 Hemmzyklen fand sich bei der Kontrolle ein Pap. IV. Histologisch wurde ein einfach atypisches Epithel diagnostiziert.
- Fall 6: E. H., 35 Jahre, keine Schwangerschaft, nahm nach eigenen Angaben 3 Jahre ab und zu Etalontin zur Konzeptionsverhütung. Nach den Hemmzyklen zeigte sich an der Portio eine Leukoplakie. Der zytologische Befund war positiv, der histologische Befund gab eine atypische Leukoplakie an.
- Fall 7: E. F., 25 Jahre, eine Schwangerschaft, nahm 3 Zyklen Lyndiol. Vor der Medikation war mit dem Kolposkop eine Portioektomie zu sehen. Nach 3 Zyklen Lyndiol fand sich bei der zytologischen Kontrolle ein zweifelhafter Befund. Die histologische Klärung ergab ein einfach atypisches Epithel.

- Fall 8: E. L., 24 Jahre, eine Schwangerschaft. Kolposkopisch zeigte sich nach 18 Zyklen Etalontin-medikation an der Portio eine gefäßreiche kontaktblutende Umwandlungszone. Nach 19 Zyklen ergab die zytologische Abstrichuntersuchung einen zweifelhaften Befund. Im histologischen Präparat wurde ein einfach atypisches Epithel geklärt.
- Fall 9: H. P., 24 Jahre, 2 Schwangerschaften. Es zeigte sich vor der Behandlung mit Ovulationshemmern eine ausgedehnte Ektopie. Nach 5 und 7 Zyklen Anovlarbehandlung ergaben die zytologischen Untersuchungen einen unverdächtigen Befund, es wurde jedoch zur Wiederholung geraten. Nach 15 Zyklen ovulationshemmender Medikation fand sich ein zweifelhafter zytologischer Befund. Im histologischen Präparat wurde ein einfach atypisches Portioepithel diagnostiziert.
- Fall 10: H. S., 27 Jahre, zwei Schwangerschaften, nahm wegen einer Adnexitis über 2 Zyklen Aconcen. Die Patientin hatte schon Monate zuvor eine resistente Portioektopie. Nach 2 Hemmzyklen fand sich ein zweifelhafter zytologischer Befund, die Kolposkopie zeigte eine suspekte Erosion. Der zweifelhafte Befund wurde durch zwei Kontrollen bestätigt. Die histologische Klärung ergab eine atypische Epidermisierung der Portioektopie.
- Fall 11: B. H., 36 Jahre, eine Schwangerschaft, wurde wegen eines uterus myomatosus 6 Zyklen lang mit Ovulen behandelt. Vor der Medikation war die Por-

tio ohne Befund. 6 Monate nach Absetzen des Medikaments trat ein zweifelhafter zytologischer Befund auf, der histologisch nicht geklärt werden konnte.

Fall 12: I. E., 24jährige Patientin, keine Schwangerschaft, nahm über 9 Zyklen Lyndiol wegen schwerer Dysmenorrhoe. Kolposkopisch war seit Anfang der Behandlung eine Ektopie festgestellt worden. Der zytologische Befund war unverdächtig, es wurde zur Wiederholung geraten; der zweifelhafte Befund trat nach 8 Hemmzyklen auf. Histologische Klärung dieses Falles liegt nicht vor.

Tabelle 10

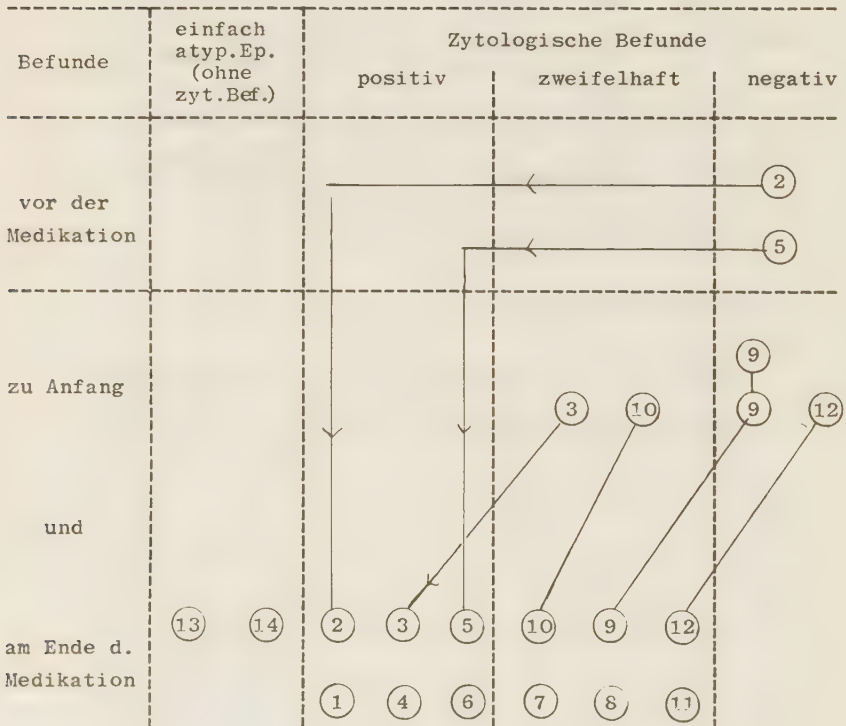
Übersicht über die Patientinnen aus der Kasuistik

Fall	Patientin	Zytol. Befund	Histologischer Befund
1	L. S., 35 J. nach 15 Zyklen Lyndiol	V	Collum Ca
2	E. M., 38 J. nach 2 Zyklen Anovlar	IV	Ca in situ
3	E. G., 32 J. nach 10 Zyklen Anovlar	IV	Ca in situ
4	I. B., 31 J. nach 26 Zyklen Anovlar	IV	einf. atyp. Ep.
5	E. S., 26 J. nach 8 Zyklen Ovulen	IV	einf. atyp. Ep.
6	E. H., 35 J. nach Jahren "ab und zu" Etalontin	IV	atyp. Leukopl.

Fall	Patientin	Zytol. Befund	Histologischer Befund
7	E. F., 38 J. nach 2 Zyklen Lyndiol	III	einf. atyp. Ep.
8	E. L., 24 J. nach 19 Zyklen Etalontin	III	einf. atyp. Ep.
9	H. P., 24. J. nach 15 Zyklen Anovlar	III	einf. atyp. Ep.
10	H. S., 27 J. nach 2 Zyklen Aconcen	III	atyp. Epidermi- sierung
11	B. H., 36 J. nach 6 Zyklen Ovulen	III	-
12	I. E., 24 J. nach 8 Zyklen Lyndiol	III	-
13	I. W., 27 J. nach 5 Zyklen Etalontin	-	einf. atyp. Ep.
14	M. K., 32 J. nach 30 Zyklen Lyndiol	-	einf. atyp. Ep.

Tabelle 11

Die atypischen zytologischen Befunde aus der Kasuistik
im Diagramm
(Die Zahlen entsprechen den Fällen in der Kasuistik)



G. Ergebnisse

Es wurden bei 1031 Patientinnen durch zytologische Abstrichuntersuchungen 6 zweifelhafte und 6 positive Befunde erhoben. Die positiven Befunde wurden bei der histologischen Klärung als Karzinom, carcinoma in situ oder als atypische Epithelsveränderungen bestätigt; bei den zweifelhaften Befunden wurde in 4 Fällen konisiert und histologisch ein einfach atypisches Epithel festgestellt. In 2 Fällen ergab der histologische Befund ein einfach atypisches Epithel, ohne daß vor der Konisation eine zytologische Untersuchung durchgeführt worden war.

Von den unter der Behandlung positiven Fällen waren zwei vor der Behandlung im zytologischen Befund negativ. Bei allen anderen Fällen lag keine zytologische Untersuchung vor der Medikation vor.

Das Auftreten der atypischen Befunde konnte in keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Dauer der Medikation gebracht werden; es fanden sich in den ersten 9 Zyklen der Medikation ebenso viele atypische Befunde wie bei den Fällen, die länger als 9 Zyklen unter dem Einfluß von Ovulationshemmern standen.

In einem Fall, der nicht in der Statistik enthalten ist, bestand vor der Medikation ein zweifelhafter Befund, der

unter der Medikation gleich blieb und histologisch als einfach atypisches Epithel geklärt wurde.

H. Diskussion

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen stehen mit den Angaben von GUHR (15, 16) in Widerspruch. Er berichtete auf dem 35. Deutschen Gynäkologen-Kongress 1964 in München und in darauffolgenden Veröffentlichungen von 251 Patientinnen, die unter der Medikation von Ovulationshemmern standen. Dabei zeigte die kolposkopische Untersuchung Veränderungen der Portiooberfläche entweder als zarte, oft schleierförmige Leukoplakien, Grundbezirke, Bezirke von atypischer Umwandlungszone oder Bezirke mit überstürzter Proliferation. Die histologische Untersuchung zeigte in allen Fällen Zellatypien des Plattenepithels an der portio uteri. Unter den 251 untersuchten Fällen wurden außer 8 Oberflächenkarzinomen 22 Fälle gefunden, bei denen der histologische Befund mit letzter Sicherheit die klare Abgrenzung zum Oberflächenkarzinom nicht erlaubte. Die zytologische Untersuchung ergab weitgehend negative bzw. nur leicht verdächtige Befunde, auch bei den diagnostizierten 8 Fällen von Oberflächenkarzinom. Nach GUHRs Überzeugung sind die Steroide des Gestagens die Ursache für die Zellatypien. Diese alarmierenden Berichte riefen eine Diskussion hervor (15, 16). Es sollen hier jedoch den Behauptungen von GUHR nur die Ergebnisse anderer Autoren entgegengestellt werden:

a) PINCUS (34) kontrollierte 6253 Frauen - darunter 3

Frauen in Massachusetts, die von Anfang 1955 bis 1964, ohne krankhafte Veränderungen zu zeigen, durchgehend für 20 Tage in jedem Zyklus Enovid nahmen (35) -, die unter dem Einfluß von Ovulationshemmern standen. Er fand nur in 0,9 - 1,3 % der Fälle verdächtige bzw. positive zytologische Befunde.

- b) HILLEMANN, AYRE und GUERRIER (19) suchten festzustellen, ob eine langfristige Enovid-Medikation bereits vorhandene Krebsvorstadien aktiviert. Dabei fand sich bei Patientinnen mit Dysplasie am Portioepithel eine leichte Progression zu höherer Malignität, doch ging dabei kein Fall in Krebs über. Ein direkter Effekt der Östrogen-Gestagen-Medikation auf präkanzeröse Zellen war nicht nachweisbar.
- c) TIETZE und JAENSCH-ZANDER (40) haben eingehende histologische Untersuchungen über das Portioepithel von Frauen angestellt, die mit Ovulationshemmern behandelt wurden. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß sie bei diesen Patienten keinerlei andersgeartete histologische Veränderungen gesehen haben als an dem Epithel der nicht behandelten Vergleichsfälle.
- d) MEARS (30) nahm von 1200 Patientinnen vor und alle 6 Monate während der Behandlung mit Ovulationshemmern

routinemäßige Abstriche. Sie fand vor der Behandlung 4 positive und zweifelhafte zytologische Befunde, während sie unter der Medikation keinen einzigen positiven Abstrich fand.

e) KREMER (11) kontrollierte 270 Patientinnen unter der ovulationshemmenden Wirkung der Medikation; von 600 Abstrichen der Portio diagnostizierte er 3 mit Pap. III und einen mit Pap. IV. Die Patientin, bei der sich der positive Abstrich fand, stand 7 Zyklen unter Anovlar; es ergab sich bei der histologischen Untersuchung ein "präinvasives Plattenepithelkarzinom".

f) Auf dem Österreichisch-deutsch-schweizerischen Kongress für Zytologie im Juni 1966 in Graz berichteten die in Tabelle 12 benannten Gynäkologen über die zytologischen Befunde bei Patientinnen, die sie mit Ovulationshemmern behandelt hatten. Es wurde von 2854 Patientinnen in verschiedenen Referaten berichtet, die Ovulationshemmer eingenommen hatten. Dabei fand sich in den zytologischen Abstrichuntersuchungen in 0,95 % der Fälle ein suspekter oder positiver Befund.

Tabelle 12

Zusammenfassung der Ergebnisse von der österreichisch-deutsch-schweizerischen Zytologen-Tagung

Referent	Zahl der Patienten-	Pap.		Histologischer Befund
		III	IV + V	
BAYER, Graz	192	1	-	-
BREINL, Düsseldorf	51	-	1	1 Ca in situ
BÖTZELEN, Göttingen	202	3	1	1 Ca in situ
DACIZ, Tübingen	126	3	- -	-
FRORIEP, Hildesheim	70	-	- -	-
HILLEMANN, Freiburg	56	-	- -	-
KALTERBUSCH, Innsbruck	22	-	- -	-
KASTNER, Graz	71	3	1	
LOSKANT, Homburg	118	-	1	Coll. Ca.
KUMMERT, Frankfurt	142	2	1	2 Ca in situ 1 einf.atyp.Ep.
MENKEN, München	600	-	- -	-
MEHRING, München	151	3	- -	-
MESTWERDT, Hamburg	115	1	- -	-
NAUJOKS, Frankfurt	50	-	1	1 Ca in situ
ZINSER, Köln	888	-	5	3 Ca in situ
	2854	16	11	8 Ca in situ 1 Coll. Ca. 1 einf.atyp.Ep.

J. Zusammenfassung

Zur Aufgabe war gestellt, an Hand eines großen Patientengutes, das mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten behandelt wurde, festzustellen, ob eine eindeutige Häufung von atypischen Veränderungen an der portio uteri vorkommt oder nicht.

Bei 1031 Patientinnen, die Ovulationshemmer einnahmen, ergaben die zytologischen Abstrich-Untersuchungen bezüglich atypischer Veränderungen am Portioepithel 6 zweifelhafte und 6 positive Befunde. In 2 Fällen ergab die histologische Klärung ein einfach atypisches Epithel, ohne daß vor der Konisation eine zytologische Untersuchung vorlag.

Somit lag die Rate aller atypischen Befunde bei 1,36 %. Die von anderen Autoren angegebenen Prozentzahlen suspekter und positiver Befunde von Patientinnen, die unter dem Einfluß von Ovulationshemmern standen, liegen zwischen 0,9 und 1,2 % (s. Kapitel H). Diese Ergebnisse liegen also im Durchschnitt niedriger als bei einem selektionierten Einsendegut (durchschnittlich zwischen 2 und 3 %, s. Kapitel E). Dabei ist der unmittelbare Vergleich meist nicht möglich, da das durchschnittliche Alter der Patientinnen in den Statistiken variiert.

Setzt man aber die Ergebnisse unserer 1031 Fälle einem unausgewählten Patientengut gegenüber (ERICKSON et al.: 0,7 % histologisch geklärte Oberflächenkarzinome bzw. Karzinome; s. Kapitel E), so ist der Prozentsatz der atypischen Befunde annähernd gleich.

Die Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß bisher kein signifikanter Unterschied im Auftreten atypischer Veränderungen an der portio uteri von Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, und solchen, die nicht unter dem Einfluß applizierter Steroidkombinationen standen, vorhanden ist. Somit sind wenigstens die Behauptungen von GUHR (15, 16) widerlegt. Dennoch erscheint es wichtig, auch in Zukunft das Problem weiter zu verfolgen.

- 8) Epperson, I. W.
et al. The morphological changes in the
 cervix during pregnancy, inclu-
 ding intraepithelial carcinoma
 Americ. J. Obstetr. 61 (1951) 50
- 9) Erickson, E.
et al. Population screening for uterine
 cancer by vaginal cytology
 J. Am. Med. Ass. 162 (1956) 167
- 10) Focken, A. Rationelle Anwendung von Kolpo-
 skopie und Cytologie in der Früh-
 diagnostik des Kollumkarzinoms
 Med. Welt (1964) 2070
- 11) Froewis, J.,
 Kremer, H. Zur Frage der kanzerogenen Wir-
 kung von oral wirksamen Östrogen-
 Gestagen-Hormon-Kombinationen
 Wiener Klin. Wschr. 77 (1965) 42
- 12) Gontermann, D.,
 Oertel, G. W. Zur Wirkung eines Ovulationshem-
 mers auf Plasmasteroide
 Klin. Wschr. 44 (1966) 5
- 13) Graffi, A.,
 Gummel, H. Zur Frage der kanzerogenen Wir-
 kung der steroiden Geschlechts-
 hormone
 Dtsch. Gesundh.wes. 7 (1952) 1250
- 14) Grant, M. Cytology in prevention of cancer
 of cervix
 Brit. med. (1963) I

- 15) Guhr, O. Kolposkopische, cytologische und
histologische Portiobefunde unter
ovulationshemmender Medikation
Mü. med. Wschr. 10 (1965) 485

- 16) Guhr, O. Berichte aus gynäkologischen Ge-
sellschaften - Portiobefunde bei
ovulationshemmenden Mitteln
Zbl. f. Gyn. 46 (1965) 1588

- 17) Haberlandt, L. Über hormonale Sterilisierung des
weiblichen Tierkörpers
Mü. med. Wschr. 68 (1921)

- 18) Haller, J. Ovulationshemmung durch Hormone
Georg Thieme, Stuttgart, 1965

- 19) Hillemanns, H. G., Die Einwirkung von Steroiden auf
Ayre, J. E., Krebsvorstadien an der Cervix
Le Guerrier, J. M. Arzneimittel-Forschg. 14 (1964)
784

- 20) Hamperl, H., Histologische Untersuchungen an
Kaufmann, C., der Cervix schwangerer Frauen
Ober, K. G. Arch. f. Gyn. 184 (1954) 181

- 21) Huggins, C. The hormone depend cancer
Acad. Med. 39 (1963)

- 22) Kaiser, R. Vorverlegung, Verzögerung und Hem-
mung der Ovulation
Votr. 35. Tagg. Dtsch. Ges. Gyn.
München 1964

- 23) Kaiser, R. Hormonale Ovulationshemmung
Beiträge zur Fertilität und
Sterilität
Enke, Stuttgart 1964, 87
- 24) Kaiser, R., Zur Frage der Wirkung von Äthi-
Mohr, U. nyltestosteronacetat auf das
Wachstum bestimmter Sarkome
Z. Krebsforsch. 64 (1961) 122
- 25) Kaiser, R. F. Uterine cytology
et al. Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 75 (1961)
- 26) Kelley, R. M., Progestational agents in the treat-
Baker, W. H. ment of carcinoma of the endo-
metrium
New Engl. J. Med. 264 (1961) 216
- 27) Kern, G., Gynäkologische Krebsfrühdiagnose
Rissmann, E., mit Hilfe der Cytologie
Hund, G. Arch. f. Gyn. 199 (1963) 216
- 28) Lunenfeld, B. The ovarian response to exogenous
human gonadotropins alone and
during simultaneous administration
of progestogens
Int. J. Fertil. 9 (1964)
- 29) Majewski, A. Tagg.bericht Geb. Fra. (1964) 963
- 30) v. Massenbach, W. Über die unzweckmäßige Anwendung
von Corpus-luteum-Hormon
Dtsch. med. Wschr. 67 (1941)

- 39) Slate, T. A. Proceedings of the First Int. Congr.
of Exfoliative Cytologie (128 - 132),
Philadelphia Montreal (1961)
- 40) Soule, E. H., Cytodetection of preclinical car-
Dahlin, D. C. cinoma of cervix
Proceed. of Mayo Clinic 35 (1960)
508
- 41) Staemmler, H. J. Grundriß der gynäkologischen Endo-
krinologie
Georg Thieme, Stuttgart, 1965
- 42) Soost, H. J. Der Einfluß der Ovulationshemmer
auf das Gebärmutterhals-Epithel
Referat auf der Tagung der Österr.-
deutsch-schweiz. Ges. f. Zytologie,
6. - 8.6.1966, Graz
- 43) Tietze, K., Zur Frage einer kanzerogenen Wir-
Jaensch-Zander, W. kung der Ovulationshemmer
Dtsch. Ärztebl. 10 (1966) 636
- 44) Tóth, F. Über die klinische Bedeutung der
synthetischen Progesteroide und
ihre etwaige Rolle bei der Karzi-
nogenese
Zbl. Geburtsh. u. Gynäk. 161 (1963)
94
- 45) Zinser, H. K. Folgerungen aus dem Ca-Suchprogramm
Geburtsh. u. Frauenheilk. 9 (1965)
781

Herrn Professor Dr. B i c k e n b a c h und
Herrn Privat-Dozenten Dr. S o o s t möchte ich
für die Überlassung des Themas und alle Hilfe
während der Durchführung der Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch allen Gynäkologen, die das
zytologische Material zur Verfügung gestellt
haben, und den medizinisch-technischen Assisten-
tinnen des zytologischen Labors für die Beurtei-
lung der zytologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 26. Dezember 1939 wurde ich, Wolfgang Baier, als zweites Kind des Prof. Dr. med. vet. Walther Baier und seiner Ehefrau Margarete in Würzburg geboren. Im Juli 1960 legte ich die Reifeprüfung am Ludwigs-Gymnasium zu München ab. Von Oktober 1960 bis Dezember 1961 leistete ich bei den Gebirgsjägerkompanien 232 und 236 in Berchtesgaden und Bad Reichenhall meinen 12monatigen Wehrdienst und eine 3monatige Wehrübung ab. Im Winter-Semester 1961/62 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Medizin. Dort bestand ich im Frühjahr 1964 die ärztliche Vorprüfung. Das Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Im Juni 1967 schloß ich mein medizinisches Studium an der Universität München mit der ärztlichen Prüfung ab.

